

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kapecitabin Sandoz 150 mg filmsko obložene tablete

Kapecitabin Sandoz 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kapecitabin Sandoz 150 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kapecitabina.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 13,1 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Kapecitabin Sandoz 500 mg filmsko obložene tablete:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg kapecitabina.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 43,7 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Kapecitabin Sandoz 150 mg filmsko obložene tablete:
Svetlo rožnate, filmsko obložene tablete modificirane ovalne oblike (5,5 x 11,0 mm) z vtisnjeno oznako "150" na eni strani.

Kapecitabin Sandoz 500 mg filmsko obložene tablete:

Rožnate, filmsko obložene tablete modificirane ovalne oblike (8,4 x 16,0 mm) z vtisnjeno oznako "500" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kapecitabin Sandoz je indicirano za adjuvantno zdravljenje bolnikov po operaciji raka kolona stadija III (Dukes C) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Kapecitabin Sandoz je indicirano za zdravljenje metastatske oblike kolorektalnega raka (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Kapecitabin Sandoz se uporablja kot zdravilo prvega izbora pri zdravljenju napredovelega raka želodca v kombinaciji s shemo na osnovi platine (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Kapecitabin Sandoz je v kombinaciji z docetakselom (glejte poglavje 5.1) indicirano za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalo ali metastatsko obliko raka dojk po neuspešni citotoksični kemoterapiji. Predhodno zdravljenje naj bi vključevalo antraciklin. Zdravilo Kapecitabin Sandoz je

indicirano tudi kot samostojno zdravljenje za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalo ali metastatsko obliko raka dojk po neuspešnem zdravljenju s taksani in antraciklinsko kemoterapijo ali za zdravljenje bolnikov, pri katerih nadaljnje zdravljenje z antraciklini ni indicirano.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Kapecitabin Sandoz lahko predpiše le zdravnik onkolog z ustreznim znanjem in izkušnjami z uporabo zdravil z delovanjem na novotvorbe. Skrbno spremljanje med prvim ciklom zdravljenja je priporočljivo za vse bolnike.

Če bolezen napreduje ali se pri bolniku pojavijo toksični učinki, ki jih ne prenaša, je treba zdravljenje prekiniti. Standardni in zmanjšani odmerki so za začetni odmerek zdravila Kapecitabin Sandoz 1250 mg/m² glede na telesno površino izračunani v preglednici 1, za 1000 mg/m² pa v preglednici 2.

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje (glejte poglavje 5.1):

Samostojno zdravljenje

Rak kolona in kolorektalni rak ter rak dojk

Priporočeni začetni odmerek zdravila Kapecitabin Sandoz za samostojno adjuvantno zdravljenje raka kolona, metastatskega kolorektalnega raka ali lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojk je 1250 mg/m² dvakrat na dan (zjutraj in zvečer; celokupni dnevni odmerek znaša 2500 mg/m²) 14 dni, sledi 7-dnevni premor. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona stadija III se priporoča 6 mesecev.

Zdravljenje s kombinacijo zdravil

Rak kolona, kolorektalni rak in rak želodca

Pri zdravljenju s kombinacijo zdravil je treba priporočeni začetni odmerek zdravila Kapecitabin Sandoz zmanjšati na 800 do 1000 mg/m², kadar ga dajemo dvakrat na dan 14 dni, čemur sledi 7-dnevni premor, ali na 625 mg/m² dvakrat na dan, če ga dajemo neprekinjeno (glejte poglavje 5.1). Za kombinacijo z irinotekanom je priporočeni začetni odmerek 800 mg/m², kadar ga dajemo dvakrat na dan 14 dni, čemur sledi 7-dnevni premor, irinotekan pa damo 1. dan v odmerku 200 mg/m².

Vključitev bevacizumaba v kombinacijo nima vpliva na začetni odmerek zdravila Kapecitabin Sandoz. Premedikacijo za ohranitev primerne hidracije in preprečitev bruhanja za bolnike, ki prejemajo kombinacijo zdravila Kapecitabin Sandoz in cisplatina, začnemo dajati preden dobijo cisplatin, v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za cisplatin. Pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Kapecitabin Sandoz ter oksaliplatinom se priporoča premedikacija z antiemetiki v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za oksaliplatin. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona stadija III se priporoča 6 mesecev.

Rak dojk

Priporočeni začetni odmerek zdravila Kapecitabin Sandoz v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje metastatskega raka dojk je 1250 mg/m² dvakrat na dan 14 dni, sledi 7-dnevni premor, odmerek docetaksela pa je 75 mg/m² vsake 3 tedne v obliki enourne intravenske infuzije. Bolniki, ki se sočasno zdravijo z zdravilom Kapecitabin Sandoz in docetakselom, morajo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za docetaksel začeti prejemati premedikacijo s peroralnim kortikosteroidom, kot je deksametazon, preden prejmejo docetaksel.

Računanje odmerka zdravila Kapecitabin SandozPreglednica 1: Standardni in zmanjšani odmerki glede na telesno površino za začetni odmerek zdravila Kapecitabin Sandoz 1250 mg/m²

Telesna površina (m ²)	Odmerek 1250 mg/m ² (dvakrat na dan)				
	Polni odmerek 1250 mg/m ²	Število 150- in/ali 500-mg tablet za posamezno dajanje (zdravilo se daje zjutraj in zvečer)		Zmanjšani odmerek (75 %) 950 mg/m ²	Zmanjšani odmerek (50 %) 625 mg/m ²
	Enkratni odmerek (mg)	150 mg	500 mg	Enkratni odmerek (mg)	Enkratni odmerek (mg)
≤ 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Preglednica 2: Standardni in zmanjšani odmerki glede na telesno površino za začetni odmerek zdravila Kapecitabin Sandoz 1000 mg/m²

Telesna površina (m ²)	Odmerek 1000 mg/m ² (dvakrat na dan)				
	Polni odmerek 1000 mg/m ²	Število 150- in/ali 500-mg tablet za posamezno dajanje (zdravilo se daje zjutraj in zvečer)		Zmanjšani odmerek (75 %) 750 mg/m ²	Zmanjšani odmerek (50 %) 500 mg/m ²
	Enkratni odmerek (mg)	150 mg	500 mg	Enkratni odmerek (mg)	Enkratni odmerek (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Prilagajanje odmerjanja med zdravljenjem:

Splošno

Toksičnost zaradi jemanja zdravila Kapecitabin Sandoz lahko obravnavamo s simptomatičnim zdravljenjem ali spremembo odmerka (prekinitev zdravljenja ali zmanjšanje odmerka) ali z obema ukrepoma. Ko je odmerek zmanjšan, ga pozneje ne smemo več zvečati. Pri toksičnosti, za katero lečeči zdravnik meni, da ne bo postala resnejša ali življenjsko ogrožajoča, kot npr. alopecija, sprememba okusa, spremembe na nohtih, lahko zdravljenje nadaljujemo z enakim odmerkom brez zmanjšanja odmerka ali prekinitve zdravljenja. Bolniki, ki jemljejo zdravilo Kapecitabin Sandoz, morajo biti obveščeni glede takojšnje prekinitve zdravljenja, če se pojavijo zmerne ali hude toksičnosti. Opuščenih odmerkov zdravila Kapecitabin Sandoz zaradi toksičnosti ne nadomeščamo. Sledijo priporočila za prilagajanje odmerkov pri toksičnosti:

Preglednica 3: Shema za zmanjšanje odmerka pri zdravljenju z zdravilom Kapecitabin Sandoz (3-tedenski cikli ali neprekinjeno zdravljenje)

Stopnja toksičnosti*	Prilagoditev odmerka med ciklom zdravljenja	Prilagoditev odmerka za naslednji cikel/odmerek (% začetnega odmerka)
• <i>Stopnja 1</i>	vzdrževanje odmerka	vzdrževanje odmerka
• <i>Stopnja 2</i>		
1. pojav	prekinitev zdravljenja, dokler ni dosežena stopnja 0–1	100 %
2. pojav		75 %
3. pojav		50 %
4. pojav	dokončna prekinitev zdravljenja	ni relevantno
• <i>Stopnja 3</i>		
1. pojav	prekinitev zdravljenja, dokler ni dosežena stopnja 0–1	75 %
2. pojav		50 %
3. pojav	dokončna prekinitev zdravljenja	ni relevantno
• <i>Stopnja 4</i>		
1. pojav	dokončna prekinitev zdravljenja <i>ali</i> nadaljevanje zdravljenja v primeru, da zdravnik meni, da je to najboljša izbira za bolnika, prekinitev zdravljenja, dokler ni dosežena stopnja 0-1	50 %
2. pojav	dokončna prekinitev zdravljenja	ni relevantno

*Glede na skupne kriterije toksičnosti skupine za klinična preskušanja Kanadskega državnega inštituta za raka (NCIC CTG – »National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group«) (verzija 1) ali skupne kriterije za terminologijo neželenih učinkov (CTCAE – »Common Terminology Criteria for Adverse Events«) programa za vrednotenje zdravljenja raka državnega inštituta za raka ZDA, verzija 3. Za sindrom roka-noga in hiperbilirubinemijo glejte poglavje 4.4.

Hematološki neželeni učinki

Bolnikov, ki imajo pred zdravljenjem število nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$, ne zdravimo z zdravilom Kapecitabin Sandoz. Če se pri nenačrtovani laboratorijski preiskavi med ciklom zdravljenja pokaže, da se je število nevtrofilcev zmanjšalo pod $1,0 \times 10^9/l$ ali da

se je število trombocitov zmanjšalo pod $75 \times 10^9/l$, je treba zdravljenje z zdravilom Kapecitabin Sandoz prekiniti.

Prilagajanje odmerkov zaradi toksičnosti, kadar se zdravilo Kapecitabin Sandoz uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili v 3-tedenskih ciklih:

Kadar se zdravilo Kapecitabin Sandoz uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili v 3-tedenskih ciklih, je treba odmerke zaradi toksičnosti prilagajati v skladu z zgornjo preglednico 3 za zdravilo Kapecitabin Sandoz in v skladu s povzetkom glavnih značilnosti za drugo zdravilo oz. druga zdravila.

Kadar je na začetku cikla zdravljenja indicirano odloženo zdravljenje z zdravilom Kapecitabin Sandoz ali drugim zdravilom oz. drugimi zdravili, je treba odložiti zdravljenje z obema oz. vsemi, dokler niso vzpostavljeni pogoji za ponovno zdravljenje z obema zdraviloma oz. vsemi zdravili.

Kadar se med ciklom zdravljenja pojavijo toksični učinki, za katere lečeči zdravnik meni, da niso povezani z zdravilom Kapecitabin Sandoz, je zdravljenje z zdravilom Kapecitabin Sandoz treba nadaljevati, odmerek drugega zdravila pa prilagoditi v skladu s primernimi navodili za predpisovanje zdravila.

Če je treba zdravljenje z drugim zdravilom dokončno prekiniti, se lahko zdravljenje z zdravilom Kapecitabin Sandoz nadaljuje, ko so izpolnjeni pogoji za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Kapecitabin Sandoz.

To priporočilo velja za vse indikacije in za vse posebne skupine bolnikov.

Prilagajanje odmerkov zaradi toksičnih učinkov, kadar se zdravilo Kapecitabin Sandoz uporablja neprekinjeno v kombinaciji z drugimi zdravili:

Kadar se zdravilo Kapecitabin Sandoz uporablja neprekinjeno v kombinaciji z drugimi zdravili, je treba odmerke zaradi toksičnih učinkov prilagoditi v skladu z zgornjo preglednico 3 za zdravilo Kapecitabin Sandoz in v skladu s povzetkom glavnih značilnosti za drugo oz. druga zdravila.

Prilagajanje odmerjanja pri posebnih skupinah bolnikov:

Okvara jeter

Za bolnike z okvaro jeter ni na razpolago dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti za navodila glede prilagajanja odmerka. O okvari jeter zaradi ciroze ali hepatitisa ni podatkov.

Okvara ledvic

Zdravilo Kapecitabin Sandoz je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min (Cockcroft in Gault) na začetku zdravljenja). Pogostnost pojavov neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 50 ml/min na začetku zdravljenja) je v primerjavi s celotno populacijo povečana. Bolnikom z zmerno okvaro ledvic in začetnim odmerkom 1250 mg/m^2 je priporočljivo zmanjšati odmerek na 75 %. Odmerka ni treba prilagajati za bolnike z zmerno okvaro ledvic in začetnim odmerkom 1000 mg/m^2 . Bolnikom z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 51 do 80 ml/min na začetku zdravljenja) začetnega odmerka ni treba prilagajati. Če se pri bolniku med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki stopnje 2, 3 ali 4, ga je priporočljivo skrbno spremljati in takoj prekiniti zdravljenje, nadaljnje odmerke pa prilagoditi v skladu z zgornjo preglednico 3. Če se izračunani kreatininski očistek med zdravljenjem zmanjša pod 30 ml/min, je treba zdravljenje z zdravilom Kapecitabin Sandoz ukiniti. Priporočila za prilagajanje odmerkov pri okvari ledvic veljajo za samostojno in kombinirano zdravljenje (glejte tudi poglavje *Starejši* spodaj).

Starejši

Zanje prilagajanje začetnega odmerka pri samostojnem zdravljenju z zdravilom Kapecitabin Sandoz ni potrebno.

Pri bolnikih, starih 60 let ali več, so bili z zdravljenjem povezani neželeni učinki stopnje 3 ali 4 bolj pogosti kot pri mlajših bolnikih.

Kadar so zdravilo Kapecitabin Sandoz uporabljali z drugimi zdravili, so imeli starejši (stari 65 let ali več) v primerjavi z mlajšimi več neželenih učinkov stopnje 3 in 4, vključno s tistimi, ki so povzročili ukinitvev zdravila. Priporočljivo je skrbno spremljanje bolnikov, starih 60 let ali več.

- *V kombinaciji z docetakselom:* pri bolnikih, starih 60 let ali več, so opazili večjo pogostnost z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 ter z zdravljenjem povezanih resnih neželenih učinkov (glejte poglavje 5.1). Za bolnike, stare 60 let ali več, je priporočljivo začetni odmerek zdravila Kapecitabin Sandoz zmanjšati na 75 % (950 mg/m² dvakrat na dan). Če se pri bolnikih, starih 60 let ali več, med zdravljenjem z zmanjšanim odmerkom zdravila Kapecitabin Sandoz v kombinaciji z docetakselom toksičnost ne pojavi, lahko odmerek zdravila Kapecitabin Sandoz previdno zvečamo na 1250 mg/m² dvakrat na dan.

Pediatrična populacija

Uporaba kapecitabina pri pediatrični populaciji za indikacije raka kolona, kolorektalnega raka, raka želodca ali dojk, ni primerna.

Način uporabe

Tablete zdravila Kapecitabin Sandoz je treba pogoltniti z vodo najpozneje 30 minut po obroku.

4.3 Kontraindikacije

- Hude ali nepričakovane reakcije na zdravljenje s fluoropirimidini v anamnezi.
- Preobčutljivost na kapecitabin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali fluorouracil.
- Pri bolnikih z znano popolno odsotnostjo aktivnosti dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (glejte poglavje 4.4).
- Nosečnost in dojenje.
- Pri bolnikih s hudo levkopenijo, nevtropenijo ali trombocitopenijo.
- Pri bolnikih s hudo okvaro jeter.
- Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min).
- Nedavno ali sočasno zdravljenje z brivudinom (glede medsebojnega delovanja med zdravili glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Če obstajajo kontraindikacije za katero od učinkovin, ki se uporablja pri kombiniranem zdravljenju, se te učinkovine ne sme uporabljati.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med *toksične učinke, ki lahko omejijo odmerjanje*, uvrščajo drisko, bolečino v trebuhu, navzeo, stomatitis in sindrom roka-noga (kožna reakcija na dlaneh in podplatih, palmarno-plantarna eritrodisestezija). Večina neželenih učinkov je reverzibilnih in ne zahteva dokončne prekinitve zdravljenja, vendar je včasih treba zdravljenje začasno prekiniti ali zmanjšati odmerek.

Driska. Bolnike, pri katerih se pojavi huda driska, je treba skrbno spremljati in jim v primeru dehidracije nadomeščati tekočino in elektrolite. Uvede se lahko standardno zdravljenje (npr. z loperamidom). Driska stopnje 2 je po NCIC CTC opredeljena kot povečana potreba po izpraznitvi črevesa 4- do 6-krat na dan ali kot nočne povečane potrebe po izpraznitvi črevesa. Driska stopnje 3 pomeni 7 do 9 potreb po izpraznitvi črevesa na dan ali inkontinenco in malabsorpcijo. Driska stopnje 4 pomeni 10 ali več izpraznitev črevesa na dan ali močne krvave driske ali potrebo po parenteralnem podpornem zdravljenju. Odmerek je treba zmanjšati, kot je to potrebno (glejte poglavje 4.2).

Dehidracija. Dehidracijo moramo preprečiti ali odpraviti takoj, ko se pojavi. Bolniki, ki imajo anoreksijo, astenijo, navzejo, drisko ali bruhanje, lahko hitro dehidrirajo. Dehidracija lahko povzroči akutno odpoved ledvic, zlasti pri bolnikih z že obstoječim zmanjšanjem delovanja ledvic ali če se

uporabljajo ob sočasni uporabi kapecitabina zdravila z znanim nefrotoksičnim učinkom. Akutna ledvična odpoved, ki nastopi zaradi dehidracije, je lahko usodna. Če se pojavi dehidracija stopnje 2 ali več, je treba zdravljenje s kapecitabinom takoj prekiniti in bolnika hidrirati. Dokler bolnik ni rehidriran in niso vsi sprožitveni dejavniki pod nadzorom oz. niso odstranjeni, ne smemo pričeti s ponovnim zdravljenjem. Odmerke prilagajamo, kot je to potrebno (glejte poglavje 4.2) glede na neželeni učinek, ki je povzročil dehidracijo.

Sindrom roka-noga (znan tudi pod imenom kožna reakcija na dlaneh in podplatih, palmarno-plantarna eritrodisezija ali s kemoterapijo povzročena rdečina okončin). Sindrom 1. stopnje se kaže kot otrplost, disesezija/parestezija, mravljinčenje, neboleče otekanje ali rdečina rok in/ali nog oziroma kot neugodje, ki ne vpliva na bolnikove običajne dejavnosti.

Za sindrom 2. stopnje so značilni boleča rdečina in otekanje rok in/ali nog oziroma neugodje, ki vpliva na bolnikove vsakodnevne dejavnosti.

Za sindrom 3. stopnje so značilni vlažno luščenje kože, nastajanje razjed in mehurjev na koži in huda bolečina v rokah in/ali nogah ali pa hudo neugodje, ki bolniku onemogoča opravljanje dela oz. njegovih vsakodневnih dejavnosti. Perzistentni sindrom roka-noga ali sindrom roka-noga v hudi obliki (stopnja 2 ali več) lahko v končni fazi vodi do izgube prstnih odtisov, kar lahko vpliva na identifikacijo bolnika. Če se pojavi sindrom 2. ali 3. stopnje, je treba jemanje kapecitabina prekiniti, dokler simptomi ne ponehajo oziroma se ne zmanjšajo na 1. stopnjo. Po pojavu 3. stopnje moramo nadaljnje odmerke kapecitabina zmanjšati. Kadar kapecitabin in cisplatin uporabljamo v kombinaciji, ni priporočljiva uporaba vitamina B6 (piridoksina) za simptomatsko ali sekundarno profilaktično zdravljenje sindroma roka-noga. Objavljena poročila navajajo, da piridoksin lahko zmanjša učinkovitost cisplatina. Obstaja nekaj dokazov, da je deksantenol učinkovit za profilakso sindroma roka-noga pri bolnikih, zdravljenih s kapecitabinom.

Kardiotoksičnost. Kardiotoksičnost, povezana z zdravljenjem s fluoropirimidinom, vključuje miokardni infarkt, angino pectoris, motnje ritma, kardiogeni šok, nenadno smrt in elektrokardiografske spremembe (vključno z zelo redkimi primeri podaljšanja intervala QT). Ti neželeni učinki so pogostejši pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo v anamnezi. Pri bolnikih, ki so jemali kapecitabin, so poročali o srčnih aritmijah (vključno z ventrikularno fibrilacijo, *torsade de pointes* in bradikardijo), angini pectoris, miokardnem infarktu, srčnem popuščanju in kardiomiopatiji. Bolnike, z anamnezo srčne bolezni, aritmije in angine pectoris, je treba obravnavati posebno pozorno (glejte poglavje 4.8).

Hipokalcemija ali hiperkalcemija. Med zdravljenjem s kapecitabinom so poročali o pojavu hipokalcemije ali hiperkalcemije. Pri bolnikih, ki imajo hipokalcemijo ali hiperkalcemijo pred začetkom zdravljenja, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Bolezni centralnega ali perifernega živčnega sistema. Pri bolnikih, ki imajo bolezen centralnega ali perifernega živčevja, npr. metastaze v možganih ali nevropatijo, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Sladkorna bolezen ali neravnovesje elektrolitov. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z neravnovesjem elektrolitov je potrebna previdnost, ker se njihovo stanje med zdravljenjem s kapecitabinom lahko poslabša.

Antikoagulantno zdravljenje s kumarinskimi derivati. V študiji medsebojnega delovanja z zdravili so pri jemanju enkratnega odmerka varfarina ugotovili pomembno povečanje povprečne AUC S-varfarina (+ 57 %). Rezultati kažejo na interakcijo, ki je verjetno posledica zaviranja izoencimskega sistema citokroma P450 2C9 s kapecitabinom. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kapecitabin in peroralni kumarinski antikoagulant, je treba skrbno spremljati antikoagulantni odziv (INR ali protrombinski čas) ter ustrezno prilagajati odmerek antikoagulantna (glejte poglavje 4.5).

Brivudina ne smemo dajati sočasno s kapecitabinom. V povezavi s tem medsebojnim delovanjem so poročali o smrtnih primerih. Med zaključkom zdravljenja z brivudinom in začetkom zdravljenja s

kapecitabinom mora biti vsaj 4-tedenski premor. Zdravljenje z brivudinom lahko začnemo 24 ur po zadnjem odmerku kapecitabina (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

V primeru nenamernega dajanja brivudina bolnikom, ki se zdravijo s kapecitabinom, je treba uvesti učinkovite ukrepe za zmanjšanje toksičnosti kapecitabina. Priporoča se takojšen sprejem v bolnišnico. Uvesti je treba vse ukrepe za preprečevanje sistemskih okužb in dehidracije.

Okvara jeter. Podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila pri bolnikih z okvaro jeter ni. Zato moramo uporabo kapecitabina pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter, ne glede na to, ali imajo zasevek v jetrih ali ne, pazljivo spremljati. Jemanje kapecitabina moramo prekiniti, če se pojavi zvečanje koncentracije bilirubina nad 3,0-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti ali če se poveča aktivnost jetrnih aminotransferaz (ALT, AST) nad 2,5-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. Samostojno zdravljenje s kapecitabinom lahko nadaljujemo, ko se koncentracije bilirubina zmanjšajo pod 3,0-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti oziroma ko je aktivnost jetrnih aminotransferaz zmanjšana na manj kot 2,5-kratno referenčno vrednost.

Okvara ledvic. Pogostnost pojavov neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 50 ml/min) je v primerjavi s celotno populacijo povečana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). Redko, nepričakovano, hudo toksičnost (npr. stomatitis, diarejo, nevtropenijo in nevtoksičnost), povezano s 5-FU, pripisujemo pomanjkanju aktivnosti DPD.

Bolniki z zmanjšano ali odsotno aktivnostjo DPD, encima, ki je vpleten v razgradnjo fluorouracila, imajo večje tveganje za hud, življenjsko ogrožujoč ali smrten neželeni učinek zaradi fluorouracila. Čeprav pomanjkanja DPD ne moremo natančno določiti, je znano, da imajo bolniki z določenimi homozigotnimi ali določenimi sestavljenimi heterozigotnimi mutacijami v lokaciji gena DPYD, ki povzroči popolno ali skoraj popolno pomanjkanje encimske aktivnosti DPD (določene z laboratorijskim testom), največje tveganje za življenjsko ogrožujočo ali smrtno toksičnost in jih ne smemo zdraviti z zdravilom Kapecitabin Sandoz (glejte poglavje 4.3). Za bolnike s popolno odsotnostjo aktivnosti DPD ni varen noben odmerek.

Izkazalo se je, da imajo bolniki z določenimi heterozigotnimi različicami DPYD (vključno z različicami DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) pri zdravljenju s kapecitabinom večje tveganje za hudo toksičnost.

Pri belopoltih bolnikih je pogostnost heterozigotnega genotipa DPYD*2A v genu DPYD okoli 1 %, pogostnost različice c.2846A>T 1,1 %, različice c.1236G>A/HapB3 2,6-6,3 % in različice c.1679T>G 0,07-0,1 %. Za prepoznavanje bolnikov z visokim tveganjem za hudo toksičnost je priporočljiva genotipizacija teh alelov. Podatkov o pogostnosti teh različic DPYD pri drugih populacijah razen belcev je malo. Ni mogoče izključiti, da so lahko tudi druge redke različice povezane s povečanim tveganjem za hudo toksičnost.

Bolnike z delnim pomanjkanjem DPD (kot so tisti s heterozigotnimi mutacijami v genu DPYD) za katere smatramo, da koristi zdravila Kapecitabin Sandoz odtehtajo tveganja (upoštevaje primernost druge ne-fluoropirimidinske sheme kemoterapije), je treba zdraviti izredno previdno in jih pogosto spremljati ter prilagoditi odmerek glede na toksičnost. Pri teh bolnikih se lahko resni toksičnosti izognemo z zmanjšanim začetnim odmerkom. Na voljo ni dovolj podatkov, da bi pri bolnikih z delnim pomanjkanjem aktivnosti DPD, določenim s posebnim testom, lahko priporočili specifičen odmerek.

Poročali so, da različici DPYD*2A in c.1679T>G povzročita večje zmanjšanje encimske aktivnosti kot druge različice in predstavljata večje tveganje za neželene učinke. Trenutno ni znano, kakšne so posledice zmanjšanih odmerkov na učinkovitost. Zato je v odsotnosti resne toksičnosti odmerek mogoče povečati in ob tem bolnika pozorno spremljati. Bolniki z negativnimi testi na zgoraj omenjene alele imajo lahko kljub temu tveganje za hude neželene učinke.

Pri bolnikih, pri katerih pomanjkanje DPD ni znano in jih zdravimo s kapecitabinom, se lahko pojavijo življenjsko ogrožajoči toksični učinki, ki se izrazijo kot akutno prekomerno odmerjanje

(glejte poglavje 4.9). V primeru akutne toksičnosti stopnje 2–4 je treba zdravljenje nemudoma prekiniti, dokler se opažena toksičnost ne odpravi. O trajni ukinitvi zdravljenja je treba razmisliti glede na klinično oceno začetka, trajanja in resnosti opaženih toksičnih učinkov.

Oftalmološki neželeni učinki. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi oftalmoloških neželenih učinkov, kot sta keratitis in okvare roženice, še posebej, če so v preteklosti že imeli boleznijo oči. Z zdravljenjem nastale boleznijo oči je treba pričeti, kot je klinično ustrezno.

Hude kožne reakcije: Kapecitabin lahko povzroči hude kožne reakcije, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Zdravljenje s kapecitabinom je treba trajno prekiniti pri bolnikih, ki so med zdravljenjem doživeli hude reakcije kože.

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat kot pomožno snov, zato ga ne smemo dajati bolnikom z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:

Brivudin: Opisali so klinično pomembno medsebojno delovanje med brivudinom in fluoropirimidini (npr. kapecitabinom, 5-fluorouracilom in tegafurjem), ki je rezultat brivudinovega zaviranja dihidropirimidin dehidrogenaze. To medsebojno delovanje, ki poveča toksičnost fluoropirimidina, je lahko smrtno. Brivudina zato ne smemo dajati sočasno s kapecitabinom (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Med zaključkom zdravljenja z brivudinom in začetkom zdravljenja s kapecitabinom mora biti vsaj 4-tedenski premor. Zdravljenje z brivudinom lahko začnemo 24 ur po zadnjem odmerku kapecitabina.

Substrati citokroma P-450 2C9: razen z varfarinom, formalnih študij medsebojnega delovanja med kapecitabinom in drugimi substrati CYP2C9 niso izvedli. Previdnost je potrebna, kadar kapecitabin dajemo skupaj s substrati 2C9 (npr. fenitoinom). Glejte tudi spodnji odstavek o medsebojnem delovanju s kumarinskimi antikoagulantami in poglavje 4.4.

Kumarinski antikoagulant: pri bolnikih, ki so kapecitabin jemali sočasno s kumarinskimi antikoagulantami, kot sta varfarin in fenpropakumon, so poročali o spremembah parametrov koagulacije ali krvavitve ali oboje. Ti učinki so se pojavili v nekaj dneh do celo nekaj mesecev po začetku zdravljenja s kapecitabinom, v nekaterih primerih celo čez en mesec po prenehanju zdravljenja z zdravilom kapecitabin. V klinični študiji farmakokinetičnih interakcij je po odmerku 20 mg varfarina zdravljenje s kapecitabinom povečalo AUC S-varfarina za 57 %, vrednost INR pa je narasla za 91 %. Ker na presnovo R-varfarina ni bilo vpliva, ti rezultati nakazujejo, da kapecitabin zavira izoencim 2C9, ne vpliva pa na izoencima 1A2 in 3A4. Bolnike, ki jemljejo kumarinske antikoagulate sočasno s kapecitabinom, moramo redno spremljati in meriti njihove koagulacijske parametre (protrombinski čas ali INR) ter odmerek antikoagulantata ustrezno prilagajati.

Fenitoin: pri sočasnem jemanju kapecitabina in fenitoina so v posameznih primerih poročali o povečanju koncentracij fenitoina v plazmi, ki so povzročile simptome zastrupitve s fenitoinom. Pri bolnikih, ki jemljejo fenitoin sočasno s kapecitabinom, je treba redno spremljati morebitno povečanje koncentracij fenitoina v plazmi.

Folinska kislina/folna kislina: študija kombinirane uporabe kapecitabina in folinske kisline je pokazala, da ta nima velikega vpliva na farmakokinetične lastnosti kapecitabina in njegovih presnovkov, pač pa vpliva na njegove farmakodinamične lastnosti. Zaradi folinske kisline se lahko poveča toksičnost kapecitabina: največji prenosljivi odmerek kapecitabina samega med

intermitentnim dajanjem je 3000 mg/m² na dan, skupaj s folinsko kislino (30 mg peroralno dvakrat na dan) pa 2000 mg/m².

Zvišana toksičnost se pojavi ob zamenjavi 5-FU/LV s kapecitabinom. To je lahko pomembno tudi pri jemanju dodatkov s folno kislino pri pomanjkanju folatov zaradi podobnosti med folinsko in folno kislino.

Antacid: raziskovali so vpliv antacida, ki vsebuje aluminijev hidroksid in magnezijev hidroksid, na farmakokinetiko kapecitabina. V plazmi so opazili majhno povečanje koncentracij kapecitabina in enega presnovka (5'-DFCR); na preostale tri glavne presnovke (5'-DFUR, 5-FU in FBAL) pa niso opazili vpliva.

Alopurinol: medsebojna delovanja so opazili med fluorouracilom (5-FU) in alupurinolom. Učinkovitost 5-FU se lahko zmanjša. Glede na navedene ugotovitve se je treba sočasni uporabi alopurinola in kapecitabina izogibati.

Interferon alfa: pri sočasnem jemanju kapecitabina z interferonom alfa (3 mio i. e./m² na dan) je bil največji prenosljivi odmerek kapecitabina 2000 mg/m² na dan, pri jemanju samega kapecitabina pa 3000 mg/m² na dan.

Radioterapija: največji prenosljivi odmerek kapecitabina samega pri intermitentnem dajanju je 3000 mg/m² na dan, v kombinaciji z radioterapijo za rak danke pa je največji prenosljivi odmerek kapecitabina 2000 mg/m² na dan z uporabo neprekinjene sheme ali dnevnim dajanjem od ponedeljka do petka med 6-tedensko radioterapijo.

Oksaliplatin:

Pri dajanju kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom ali v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom ni bilo opaziti klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti kapecitabinu ali njegovim presnovkom, prosti platini ali celokupni platini.

Bevacizumab: klinično pomembnega vpliva bevacizumaba na farmakokinetične parametre kapecitabina ali njegovih presnovkov v prisotnosti oksaliplatina ni bilo.

Interakcije s hrano

V vseh kliničnih preskušanjih so bolniki jemali kapecitabin najpozneje v 30 minutah po obroku. Trenutni podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila temeljijo na uporabi kapecitabina skupaj s hrano, zato je priporočljivo, da bolniki kapecitabin jemljejo skupaj s hrano. Pri uporabi skupaj s hrano se zmanjša hitrost absorpcije kapecitabina (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati naj ne zanosijo, medtem ko se zdravijo s kapecitabinom. Če bolnica med zdravljenjem s kapecitabinom zanosi, ji je treba razložiti možno tveganje za plod. Med zdravljenjem je treba uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Nosečnost

Študij o jemanju kapecitabina pri nosečnicah niso opravili. Predvidevamo, da lahko kapecitabin povzroči okvare ploda, če bi ga ženske jemale med nosečnostjo. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih je jemanje kapecitabina povzročilo teratogenost in odmrtnje zarodka. Te ugotovitve so posledica učinkov derivatov fluoropirimidina. Med nosečnostjo je uporaba kapecitabina kontraindicirana.

Dojenje

Ni znano, ali se kapecitabin izloča v materino mleko. Pri miših v laktaciji so v mleku našli precej kapecitabina in njegovih presnovkov. Med zdravljenjem s kapecitabinom je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatkov o vplivu kapecitabina na plodnost ni. V ključnih študijah so sodelovale ženske v rodni dobi in moški, če so se strinjali, da bodo uporabljali sprejemljivo metodo kontracepcije, da bi preprečili nosečnost v času študije in primernem obdobju po njej.

V študijah na živalih so ugotovili vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Kapecitabin Sandoz ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kapecitabin lahko povzroči omotico, utrujenost in navzeo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celokupni varnostni profil kapecitabina temelji na podatkih, zbranih od več kot 3000 bolnikov pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom ali pri zdravljenju s kapecitabinom v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah. Varnostni profil samostojnega zdravljenja s kapecitabinom je podoben pri populaciji z metastatskim rakom dojk, metastatskim kolorektalnim rakom in pri bolnikih na adjuvantnem zdravljenju raka kolona. Za podrobnosti o glavnih študijah, vključno z njihovimi zasnovanimi in glavnimi izsledki o učinkovitosti, glejte poglavje 5.1.

Najpogostejši in/ali klinično pomembni, z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili boleznine prebavil (zlasti driska, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, stomatitis), sindrom roka-noga (palmarno-plantarna eritrodisezija), utrujenost, astenija, anoreksija, kardiotsičnost, poslabšanje delovanja ledvic pri bolnikih z že obstoječo motnjo delovanja ledvic in tromboza/embolizem.

Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so po mnenju raziskovalca morda, verjetno ali nejasno povezani z jemanjem kapecitabina, so navedeni v preglednici 4 za samostojno zdravljenje s kapecitabinom in v preglednici 5 za dajanje kapecitabina v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapij pri več indikacijah. Neželeni učinki so razvrščeni v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Samostojno zdravljenje s kapecitabinom

Preglednica 4 našteva neželene učinke, povezane s samostojnim zdravljenjem s kapecitabinom, ki so jih zbrali z analizo podatkov o varnosti v treh glavnih kliničnih študijah pri več kot 1900 bolnikih (študije M66001, SO14695 in SO14796). Neželene učinke so v skupine razvrstili glede na njihovo pogostnost, pri tem so upoštevali celokupno incidenco iz analize podatkov o varnosti.

Preglednica 4: Povzetek z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih samo s kapecitabinom.

Organski sistem	Zelo pogosti <i>Vse stopnje</i>	Pogosti <i>Vse stopnje</i>	Občasni <i>Hudi in/ali življenjsko ogrožajoči (stopnja 3–4) ali klinično pomembni</i>	Redki/zelo redki (izkušnje po prihodu zdravila na trg)

Organski sistem	Zelo pogosti <i>Vse stopnje</i>	Pogosti <i>Vse stopnje</i>	Občasni <i>Hudi in/ali življenjsko ogrožajoči (stopnja 3–4) ali klinično pomembni</i>	Redki/zelo redki <i>(izkušnje po prihodu zdravila na trg)</i>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	-	okužba z virusom herpesa, nazofaringitis, okužba spodnjih dihal	sepsa, okužba sečil, celulitis, tonzilitis, faringitis, oralna kandidoza, gripa, gastroenteritis, glivična okužba, okužba, zobni absces	
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe</i>	-	-	lipom	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	-	nevtropenija, anemija	febrilna nevtropenija, pancitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, levkopenija, hemolitična anemija, zvišano internacionalno normalizirano razmerje (INR)/podaljšan protrombinski čas	
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	-	-	preobčutljivost	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	anoreksija	dehidracija, zmanjšanje telesne mase	sladkorna bolezen, hipokaliemija, motnje apetita, podhranjenost, hipertrigliceridemija	
<i>Psihiatrične motnje</i>	-	nespečnost, depresija	stanje zmedenosti, panični napad, depresivno razpoloženje, zmanjšan libido	
<i>Bolezni živčevja</i>	-	glavobol, letargija, omotica, parestezija, motnje okusa	afazija, motnje spomina, ataksija, sinkopa, motnje ravnotežja, motnje zaznavanja, periferna nevropatija	toksična levkoencefalopatija (zelo redki)
<i>Očesne bolezni</i>	-	povečano solzenje, konjunktivitis, draženje oči	zmanjšana ostrina vida, diplopija	stenoza solznega voda (redki), bolezni roženice (redki), keratitis (redki), keratitis punctata (redki)
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami</i>	-	-	vrtočlavlava, bolečina v ušesih	

Organski sistem	Zelo pogosti <i>Vse stopnje</i>	Pogosti <i>Vse stopnje</i>	Občasni <i>Hudi in/ali življenjsko ogrožajoči (stopnja 3-4) ali klinično pomembni</i>	Redki/zelo redki (izkušnje po prihodu zdravila na trg)
<i>labirinta</i>				
<i>Srčne bolezni</i>	-	-	nestabilna angina pektoris, angina pektoris, miokardna ishemija, atrijska fibrilacija, aritmija, tahikardija, sinusna tahikardija, palpitanje	ventrikularna fibrilacija (redki), podaljšanje intervala QT (redki), torsade de pointes (redki), bradikardija (redki), vazospazem (redki)
<i>Žilne bolezni</i>	-	tromboflebitis	globoka venska tromboza, hipertenzija, petehija, hipotenzija, vročinski oblivi, mrzle okončine	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	-	dispneja, epistaksa, kašelj, rinoreja	pljučna embolija, pnevmotoraks, hemoptiza, astma, dispneja ob naporu	
<i>Bolezni prebavil</i>	driska, bruhanje, navzea, stomatitis, bolečina v trebuhu	krvavitev iz prebavil, zaprtje, bolečina v zgornjem delu trebuha, dispepsija, flatulenca, suha usta	črevesna zapora, ascites, enteritis, gastritis, disfagija, bolečina v spodnjem delu trebuha, ezofagitis, nelagodje v trebuhu, gastroezofagealna refluksna bolezen, kolitis, kri v blatu	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	-	hiperbilirubinemija, nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter	zlatenica	odpoved jeter (redki), holestatični hepatitis (redki)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	sindrom palmarno-plantarna eritrodisestezije**	kožni izpuščaji, alopecija, eritem, suha koža, pruritus, hiperpigmentacija kože, makulozni izpuščaji, luščenje kože, dermatitis, motnje pigmentacije,	žulji, razjede na koži, kožni izpuščaji, urtikarija, fotosenzitivne reakcije, palmarni eritem, oteklost obraza, purpura, kožna reakcija po obsevanju	eritematozni lupus s spremembami na koži (redki), hude kožne reakcije, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (zelo redki) (glejte poglavje 4.4)

Organski sistem	Zelo pogosti <i>Vse stopnje</i>	Pogosti <i>Vse stopnje</i>	Občasni <i>Hudi in/ali življenjsko ogrožajoči (stopnja 3–4) ali klinično pomembni</i>	Redki/zelo redki (izkušnje po prihodu zdravila na trg)
		spremembe na nohtih		
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	-	bolečina v udih, bolečina v hrbtu, artralgija	otekanje sklepov, bolečina v kosteh, obrazna bolečina, mišično-skeletna togost, mišična šibkost	
<i>Bolezni sečil</i>	-	-	hidronefroza, urinarna inkontinenca, hematurija, nokturija, povečana koncentracija kreatinina v krvi	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	-	-	vaginalna krvavitev	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost, astenija	pireksija, periferni edem, splošno slabo počutje, bolečina v prsnem košu	edem, mrazenje, bolezen, podobna gripi, rigor, zvišana telesna temperatura	

** Na podlagi izkušenj po začetku trženja lahko perzistenten ali hud sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije sčasoma privede do izgube prstnih odtisov (glejte poglavje 4.4)

Kapecitabin v kombinaciji z drugimi zdravili:

V preglednici 5 so navedeni neželeni učinki, povezani z uporabo kapecitabina v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapijami pri več indikacijah, ki temeljijo na podatkih o varnosti, zbranih pri več kot 3000 bolnikih. Neželene učinke so v skupine (zelo pogosti ali pogosti) razvrstili glede na največjo incidenco, ki so jo opazili v katerem izmed glavnih kliničnih preskušanj. Dodani so samo, če so jih opazili **poleg** neželenih učinkov, opaženih pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom, ali pa so jih opazili **pogosteje** (spadajo v višjo skupino po pogostnosti) kot pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom (glejte preglednico 4). Občasni neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravljenju s kapecitabinom v kombinaciji z drugimi zdravili, so skladni s tistimi, o katerih so poročali pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom ali pri samostojnem zdravljenju z učinkovino iz kombinacije (v literaturi in/ali povzetku glavnih značilnosti zdravila).

Nekatere neželene učinke pogosto opazijo pri zdravljenju z učinkovino iz kombinacije (npr. periferno senzorično nevropatijo pri docetakselu ali oksaliplatinu, hipertenzijo pri bevacizumabu); vseeno pa njihovega poslabšanja pri zdravljenju s kapecitabinom ne moremo izključiti.

Preglednica 5 Povzetek neželenih učinkov, povezanih z uporabo kapecitabina v kombinaciji z

drugimi zdravili, o katerih so poročali **poleg** neželenih učinkov, opaženih pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom ali pa so jih opazili **pogosteje** (spadajo v višjo skupino po pogostnosti) kot pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom.

Organski sistem	Zelo pogosti <i>Vse stopnje</i>	Pogosti <i>Vse stopnje</i>	Redki/zelo redki (izkušnje po prihodu zdravila na trg)
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	-	herpes zoster, okužba sečil, oralna kandidoza, okužba zgornjih dihal, rinitis, gripa, +okužba, oralni herpes	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	+nevtropenija, +levkopenija, +anemija, +zvišana telesna temperatura z nevtropenijo, trombocitopenija	depresija kostnega mozga, +febrilna nevtropenija	
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	-	preobčutljivost	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zmanjšan apetit	hipokaliemija, hiponatriemija, hipomagneziemija, hipokalciemija, hiperglikemija	
<i>Psihiatrične motnje</i>	-	motnje spanja, tesnoba	
<i>Bolezni živčevja</i>	parestezija, disestezija, periferna nevropatija, periferna senzorična nevropatija, disgevizija, glavobol	nevtrotoksičnost, tremor, nevralgija, preobčutljivostne reakcije, hipestezija	
<i>Očesne bolezni</i>	povečano solzenje	motnje vida, suho oko, bolečina v očeh, poslabšan vid, zamegljen vid	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	-	tinitus, hipakuza	
<i>Srčne bolezni</i>	-	atrijska fibrilacija, srčna ishemija/infarkt	
<i>Žilne bolezni</i>	edem v spodnjih okončinah, hipertenzija, +embolizem in tromboza	rdečica, hipotenzija, hipertenzivna kriza, vročinski oblivi, flebitis	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	vnetje žrela, disestezija v žrelu	kolcanje, bolečina v žrelu/grlu, hripavost	

Organski sistem	Zelo pogosti <i>Vse stopnje</i>	Pogosti <i>Vse stopnje</i>	Redki/zelo redki (izkušnje po prihodu zdravila na trg)
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtje, dispepsija	krvavitev iz zgornjih prebavil, razjede v ustih, gastritis, abdominalna distenzija, gastroezofagealna refluksna bolezen, bolečina v ustih, disfagija, rektalna krvavitev, bolečina v spodnjem predelu trebuha, oralna disestezijska, oralna parestezijska, oralna hipestezijska, nelagodje v trebuhu	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	-	nenormalno delovanje jeter	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	alopecija, spremembe na nohtih	hiperhidroza, eritematozni izpuščaji, urtikarija, nočno znojenje	
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija, artralgijska, bolečina v ekstremitetah	bolečina v čeljusti, mišični spazmi, trizmus, mišična šibkost	
<i>Bolezni sečil</i>	-	hematurija, proteinurija, zmanjšan ledvični očistek kreatinina, disurija	akutna ledvična odpoved, ki nastopi zaradi dehidracije (redki)
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	pireksija, šibkost, ⁺ letargija, temperaturna intoleranca	vnetje sluznic, bolečina v okončinah, bolečina, mraženje, bolečina v prsnem košu, bolezen podobna gripi, ⁺ zvišana telesna temperatura, z infuzijo povezana reakcija, reakcija na mestu injiciranja, bolečina na mestu infundiranja, bolečina na mestu injiciranja	
<i>Poškodbe in zastrupitve ter zapleti pri posegih</i>	-	kontuzija	

+Pri vsakem terminu so pri določitvi pogostnosti upoštevali neželene učinke vseh stopenj. Za termine, označene s "+", so pri določitvi pogostnosti upoštevali le neželene učinke stopnje 3 ali 4. Neželene učinki so dodani glede na največjo pogostnost, ki so jo opazili v katerem koli glavnem preskušanju kombiniranega zdravljenja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom roka-noga (glejte poglavje 4.4)

Če so bolniki kapecitabin prejeli v odmerku 1250 mg/m² dvakrat na dan od 1. do 14. dneva vsake 3 tedne, je bila pogostnost vseh stopenj sindroma roka-noga v preskušanjih, pri katerih so bolniki prejeli le kapecitabin (študije adjuvantnega zdravljenja pri raku kolona, zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka in raka dojk), od 53- do 60-%, pogostnost v skupini z metastatskim rakom dojk, ki je prejela kapecitabin v kombinaciji z docetakselom, pa je bila 63 %. Če so bolniki kapecitabin prejeli v odmerku 1000 mg/m² dvakrat na dan 1. do 14. dan vsake 3 tedne v kombinaciji z drugimi zdravili, je bila pogostnost vseh stopenj sindroma roka-noga od 22- do 30-%.

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki, pridobljenimi pri več kot 4700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom samim ali v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah (rak kolona, kolorektalni rak, rak želodca in rak dojk) je pokazala, da se je sindrom roka-noga (vseh stopenj) pojavil pri 2066 bolnikih (43 %). Mediana časa do pojava tega sindroma je bila 239 dni po začetku zdravljenja s kapecitabinom [95-% interval zaupanja; 201, 288]. Z večjim tveganjem za razvoj sindroma roka-noga so bile statistično značilno povezane naslednje sospremenljivke, povzete iz vseh študij: večji začetni odmerek kapecitabina (grami), manjši kumulativni odmerek kapecitabina (0,1*kg), večji odmerek v prvih šestih tednih, daljše zdravljenje v študiji (tedni), višja starost (v korakih po 10 let), ženski spol, dobro stanje telesne zmogljivosti po ECOG v izhodišču (0 v primerjavi z ≥1).

Driska (glejte poglavje 4.4)

Kapecitabin lahko povzroči drisko. Opazili so jo pri do 50 % bolnikov.

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki, pridobljenimi pri več kot 4700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom, je pokazala, da so bile z večjim tveganjem za pojav driske statistično značilno povezane naslednje sospremenljivke, povzete iz vseh študij: večji začetni odmerek kapecitabina (grami), daljše zdravljenje v študiji (tedni), višja starost (v korakih po 10 let) in ženski spol. Naslednji sospremenljivki sta bili statistično povezani z manjšim tveganjem za razvoj driske: povečanje kumulativnega odmerka kapecitabina (0,1*kg) in povečanje odmerka (oziroma povečanje relativne intenzitete odmerka) v prvih šestih tednih

Kardiotoksičnost (glejte poglavje 4.4)

Poleg neželenih učinkov, opisanih v preglednicah 4 in 5, so bili s samostojnim zdravljenjem s kapecitabinom povezani naslednji neželeni učinki, katerih incidenca je bila manjša od 0,1 %: kardiomiopatija, srčno popuščanje, nenadna smrt in ventrikularne ekstrasistole. Ti temeljijo na skupni analizi kliničnih podatkov o varnosti, zbranih iz 7 kliničnih preskušanj, ki so vključevala 949 bolnikov (klinična preskušanja metastatskega kolorektalnega raka in metastatskega raka dojk, 2 faze III in 5 faze II).

Encefalopatija

Poleg neželenih učinkov, opisanih v preglednicah 4 in 5, in na podlagi zgoraj omenjene skupne analize iz kliničnih podatkov o varnosti iz sedmih kliničnih preskušanj, je bila tudi encefalopatija povezana z samostojno uporabo kapecitabina, in sicer z incidenco, manjšo kot 0,1 %.

Posebne skupine bolnikov

Starejše osebe (glejte poglavje 4.2)

Analiza varnostnih podatkov pri bolnikih, starih 60 let ali več, ki so bili zdravljeni le s kapecitabinom, in tistih, ki so prejeli kapecitabin v kombinaciji z docetakselom, je pokazala, da je pogostnost z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov stopnje 3 in 4 ter z zdravljenjem povezanih resnih neželenih učinkov večja kot pri bolnikih, mlajših od 60 let. Bolniki, stari 60 let ali več, zdravljeni s kapecitabinom in docetakselom, so v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 60 let, zaradi neželenih učinkov v večjem številu zgodaj prekinili zdravljenje.

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki, pridobljenimi pri več kot 4700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom, je pokazala, da je bila višja starost (v korakih po 10 let) statistično značilno povezana z večjim tveganjem za razvoj sindroma roka-noga in driske ter manjšim tveganjem za razvoj nevtropenije, če povzamemo vse študije.

Spol

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki, pridobljenimi pri več kot 4700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom, je pokazala, da je bil ženski spol statistično značilno povezan z večjim tveganjem za razvoj sindroma roka-noga in driske ter manjšim tveganjem za razvoj nevtropenije, če povzamemo vse študije.

Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2)

Analiza varnostnih podatkov pri bolnikih z okvaro ledvic pred začetkom zdravljenja, ki so jih zdravili samo s kapecitabinom (zaradi kolorektalnega raka) je pokazala, da je incidenca z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov stopnje 3 in 4 pri teh bolnikih večja, kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (36 % pri bolnikih brez okvare ledvic, n = 268, v primerjavi z 41 % pri bolnikih z blago okvaro ledvic, n = 257, in 54 % pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, n = 59) (glejte poglavje 5.2). Bolnikom z zmerno okvaro ledvic je bilo pogosteje treba zmanjšati odmerek (44 %) kot bolnikom brez okvare ledvic (33 %) in bolnikom z blago okvaro ledvic (32 %). Poleg tega so ti zgodaj prekinili zdravljenje v večjem številu (21 % med prvima dvema cikloma) v primerjavi z bolniki brez okvare ledvic (5 %) in bolniki z blago okvaro ledvic (8 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki akutnega prevelikega odmerjanja so navzeja, bruhanje, driska, mukozitis, draženje v prebavilih in krvavitve ter depresija kostnega mozga. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora vključevati standardne terapevtske in podporne medicinske postopke, ki so namenjeni zdravljenju trenutnih kliničnih simptomov in preprečevanju nadaljnjih zapletov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: citostatiki; zaviralci celične presnove (antimetaboliti), oznaka ATC: L01BC06

Kapecitabin je necitotoksičen fluoropirimidinski karbamat v obliki prekursorja citotoksične

učinkovine 5-fluorouracila (5-FU), ki se ga daje peroralno. Kapecitabin se aktivira prek več encimov (glejte poglavje 5.2). Encim timidin fosforilaza (*ThyPase*), ki v zadnji stopnji pretvori kapecitabin v 5-FU, se nahaja v tumorskih tkivih, v manjših količinah ga najdemo tudi v normalnih tkivih. V ksenografskih modelih raka pri ljudeh je imel kapecitabin v kombinaciji z docetakselom sinergistični učinek, kar je lahko povezano z uravnavanjem timidin fosforilaze zaradi docetaksela.

Obstajajo dokazi, da presnova 5-FU v anabolični poti zavira reakcijo metiliranja deoksiuridinske kisline v timidinsko kislino, s čimer ovira sintezo deoksiribonukleinske kisline (DNA). Vgraditev 5-FU zavira tudi sintezo RNA in proteinov. Ker sta RNA in DNA bistveni za rast in delitev celice, povzroči 5-FU pomanjkanje timidina, kar izzove neuravnoteženo rast in smrt celice. Učinki pomanjkanja DNA in RNA so najopaznejši v celicah, ki se hitreje delijo in hitreje presnavljajo 5-FU.

Rak kolona in kolorektalni rak:

Samostojno adjuvantno zdravljenje s kapecitabinom pri raku kolona

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, kontroliranega kliničnega preskušanja faze III pri bolnikih z rakom kolona stadija III (Dukes C) podpirajo uporabo kapecitabina za adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona (študija X-ACT, M66001). V tem preskušanju so naključno izbrali 1987 bolnikov v zdravljenje s kapecitabinom (1250 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, sledil je enotedenski premor, tritedenski cikel, ki se ponavlja v obdobju 24 tednov ali s 5-FU in levkovorinom (*shema Mayo*: 20 mg/m² levkovorina intravensko, sledilo je 425 mg/m² 5-FU v obliki intravenskega bolusa na vsakih 28 dni – na prvi do peti dan, kar se periodično ponavlja v obdobju 24 tednov). Glede na preživetje brez bolezní v populaciji po protokolu je bil kapecitabin vsaj ekvivalenten intravenskemu 5-FU/LV (razmerje ogroženosti 0,92; 95-% interval zaupanja 0,80–1,06). V celotni naključno izbrani populaciji so analize zdravljenja s kapecitabinom v primerjavi s 5-FU/LV v preživetju brez bolezní pokazale razmerje ogroženosti 0,88 (95-% interval zaupanja 0,77–1,01; p = 0,068), v celokupnem preživetju pa 0,86 (95-% interval zaupanja 0,74–1,01; p = 0,060). Mediana spremljanja v času analize je bila 6,9 leta. V vnaprej načrtovani multivariantni Coxovi analizi so dokazali superiornost kapecitabina v primerjavi s 5-FU/LV v obliki bolusa. V načrtu statistične analize so bili za vključitev v model vnaprej določeni naslednji dejavniki: starost, čas od operacije do sodelovanja v študiji, spol, izhodiščna vrednost karcinoembrionalnega antigena (CEA), izhodiščno stanje bezgavk, država. V celotni naključno izbrani populaciji je bil kapecitabin superioren v primerjavi s 5-FU/LV v preživetju brez bolezní (razmerje ogroženosti 0,849; 95-% interval zaupanja 0,739–0,976; p = 0,0212), kot tudi v celokupnem preživetju (razmerje ogroženosti 0,828; 95-% interval zaupanja 0,705–0,971; p = 0,0203).

Kombinirano adjuvantno zdravljenje pri raku kolona

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, kontroliranega kliničnega preskušanja faze III pri bolnikih z rakom kolona stadija III (Dukes C) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom (*shema XELOX*) za adjuvantno zdravljenje raka kolona (preskušanje NO16968). V tem preskušanju so 944 bolnikov naključno izbrani v zdravljenje s kapecitabinom (1000 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, sledil je enotedenski premor; te 3-tedenske cikle so ponavljali 24 tednov) v kombinaciji z oksaliplatinom (130 mg/m² v obliki 2-urne infuzije 1. dan vsake 3 tedne); 942 bolnikov so naključno izbrali v zdravljenje s 5-FU in levkovorinom v obliki bolusa. V primarni analizi preživetja brez bolezní v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT, »*intent-to treat population*«), je bila shema XELOX signifikantno superiorna v primerjavi s 5-FU/LV (razmerje ogroženosti 0,80; 95-% interval zaupanja 0,69–0,93; p = 0,0045). Delež triletnega preživetja brez bolezní je bil 71 % za shemo XELOX v primerjavi s 67 % za 5-FU/LV. Analiza preživetja brez ponovitve bolezní (sekundarni cilj preskušanja) te rezultate podpira; razmerje ogroženosti je bilo 0,78 za shemo XELOX v primerjavi s 5-FU/LV (95-% interval zaupanja 0,67–0,92; p = 0,0024). Shema XELOX je pokazala trend k večjemu celokupnemu preživetju z razmerjem ogroženosti 0,87 (95-% interval zaupanja 0,72–1,05; p = 0,1486), kar pomeni 13 % zmanjšanje tveganja za smrt. Delež celokupnega petletnega preživetja je bil 78 % za shemo XELOX v primerjavi s 74 % za 5-FU/LV. Podatki o učinkovitosti temeljijo na mediani časa opazovanja 59 mesecev za celokupno preživetje ter 57 mesecev za preživetje brez bolezní. Delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil v populaciji, ki so

jo nameravali zdraviti (ITT), v skupini s shemo kombiniranega zdravljenja XELOX višji (21 %) v primerjavi s skupino s samostojnim zdravljenjem s 5-FU/LV (9 %).

Samostojno zdravljenje s kapecitabinom pri metastatskem kolorektalnem raku

Podatki dveh enako zasnovanih multicentričnih, randomiziranih, kontroliranih preskušanj faze III (SO14695, SO14796) podpirajo uporabo kapecitabina v prvi liniji zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka. V teh preskušanjih so 603 bolnike naključno izbrali na zdravljenje s kapecitabinom v tritedenskem ciklu jemanja 1250 mg/m²/dvakrat na dan 14 dni, čemur je sledil enotedenski premor, 604 bolnike pa so naključno izbrali na zdravljenje s 5-FU in levkovorinom (*shema Mayo*: 20 mg/m² levkovorina intravensko, sledilo je 425 mg/m² 5-FU v obliki intravenskega bolusa na prvi do peti dan, vsakih 28 dni). Objektivni delež odziva pri vseh naključno izbranih bolnikih (po oceni raziskovalcev) je bil 25,7 % (kapecitabin) v primerjavi s 16,7 % (*shema Mayo*); $p < 0,0002$. Mediana časa do napredovanja bolezni je bila 140 dni (kapecitabin) v primerjavi s 144 dnevi (*shema Mayo*). Mediana preživetja je bila 392 dni (kapecitabin) v primerjavi s 391 dnevi (*shema Mayo*). Trenutno še ni na voljo podatkov o primerjavi samostojnega zdravljenja s kapecitabinom s kombiniranim zdravljenjem v okviru prve linije zdravljenja.

Kombinirano zdravljenje v prvi liniji metastatskega kolorektalnega raka

Podatki iz multicentrične, randomizirane, kontrolirane klinične študije faze III (NO16966) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom ali v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom v prvi liniji zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka. Študija je bila sestavljena iz dveh delov: začetnega dela iz dveh skupin, v katerem so 634 bolnikov naključno razporedili v dve različni skupini zdravljenja, po shemi XELOX ali shemi FOLFOX-4, in poznejšega dela s faktoriskim načrtom 2x2 v katerem so 1401 bolnika naključno razporedili v štiri različne skupine zdravljenja, XELOX in placebo, FOLFOX-4 in placebo, XELOX in bevacizumab ter FOLFOX-4 in bevacizumab. Glejte preglednico 6 za sheme zdravljenja.

Preglednica 6. Sheme zdravljenja v študiji NO16966 (metastatski kolorektalni rak)

	Zdravljenje	Začetni odmerek	Shema zdravljenja
FOLFOX-4 ali FOLFOX-4 + Bevacizumab	oksaliplatin	85 mg/m ² i.v. 2 h	oksaliplatin 1. dan, vsake 2 tedna
	levkovorin	200 mg/m ² i.v. 2 h	levkovorin 1. in 2. dan, vsake 2 tedna
	5-fluorouracil	400 mg/m ² i.v. bolus, sledi 600 mg/m ² IV 22 h	5-fluorouracil i.v. bolus/infuzija, oboje 1. in 2. dan, vsake 2 tedna
	placebo ali bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30-90 min	1. dan, pred shemo FOLFOX-4, vsake 2 tedna
XELOX ali XELOX+ Bevacizumab	oksaliplatin	130 mg/m ² i.v. 2 h	oksaliplatin 1. dan, vsake 3 tedne
	kapecitabin	1000 mg/m ² peroralno dvakrat na dan	kapecitabin peroralno dvakrat na dan 2 tedna (sledijo 1-tedenski premori)
	placebo ali bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30-90 min	1. dan, pred shemo XELOX, vsake 3 tedne
5-fluorouracil: i.v. injekcija v bolusu neposredno po levkovorinu			

Ne-inferiornost zdravljenja v skupini s shemo XELOX v primerjavi s skupino zdravljenjo po shemi FOLFOX-4 v celokupni primerjavi, je bila dokazana glede na preživetje brez napredovanja bolezni v primerni populaciji bolnikov in populaciji bolnikov, ki so jo nameravali zdraviti (glejte preglednico 7). Glede na rezultate za celokupno preživetje je zdravljenje po shemi XELOX enakovredno zdravljenju po shemi FOLFOX-4 (glejte preglednico 7). Primerjava zdravljenja po shemi XELOX v kombinaciji z bevacizumabom in zdravljenja po shemi FOLFOX-4 v kombinaciji z bevacizumabom je bila vnaprej določena eksploratorna analiza. V tej primerjavi podskupin je bilo preživetje brez

napredovanja bolezní v skupini, ki se je zdravila po shemi XELOX v kombinaciji z bevacizumabom, podobno kot v skupini, ki se je zdravila po shemi FOLFOX-4 v kombinaciji z bevacizumabom (razmerje ogroženosti 1,01; 97,5-% interval zaupanja 0,84–1,22). Mediana spremljanja v času primarne analize v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, je bila 1,5 leta; podatki iz analize po dodatnem enoletnem spremljanju so prav tako vključeni v preglednico 7. Analiza preživetja brez napredovanja bolezní ob zdravljenju (*»ontreatment progression-free survival«*) ni potrdila rezultata celotne analize preživetja brez napredovanja bolezní in celokupnega preživetja: razmerje ogroženosti za zdravljenje po shemi XELOX v primerjavi s shemo FOLFOX-4 je bilo 1,24 (97,5-% interval zaupanja 1,07–1,44). Čeprav je analiza občutljivosti pokazala, da na preživetje brez napredovanja bolezní ob zdravljenju vplivajo razlike med odmerjanji v shemah zdravljenja in čas ocene tumorja, popolne razlage tega rezultata niso našli.

Preglednica 7. Glavni rezultati učinkovitosti za analizo ne-inferiornosti v študiji NO16966

OSNOVNA ANALIZA			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX- 4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)	
Populacija	Mediana časa do dogodka (dnevi)		Razmerje ogroženosti (97,5 % IZ)
Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezní			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Celokupno preživetje			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
DODATNO ENOLETNO SPREMLJANJE			
Populacija	Mediana časa do dogodka (dnevi)		Razmerje ogroženosti (97,5,% IZ)
Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezní			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Celokupno preživetje			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

EPP = primerna populacija bolnikov (»eligible patient population«*); **ITT = populacija bolnikov, ki so jih nameravali zdraviti (*»intent-to-treat population«*); IZ = interval zaupanja (*»confidence interval«*)

V randomizirani, kontrolirani študiji faze III (CAIRO) so proučevali učinek uporabe kapecitabina v začetnem odmerku 1.000 mg/m² 2 tedna, vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom v prvi liniji zdravljenja bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom. V skupino, ki je prejela zaporedno zdravljenje (n = 410) in skupino, ki je prejela kombinacijo zdravil (n = 410), so naključno izbrali 820 bolnikov. Zaporedno zdravljenje je vključevalo zdravljenje s kapecitabinom (1.250 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) v prvi liniji, z irinotekanom (350 mg/m² 1. dan) v drugi liniji in s kombinacijo kapecitabina (1.000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatina (130 mg/m² 1. dan) v tretji liniji. Zdravljenje s kombinacijo zdravil je vključevalo zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in irinotekanom (250 mg/m² 1. dan) (XELIRI) v prvi liniji ter kapecitabinom (1.000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan) v drugi liniji. Vsi cikli zdravljenja so bili dani v intervalih po 3 tedne. V prvi liniji zdravljenja je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezní v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, 5,8 meseca (95-% interval zaupanja 5,1–6,2 meseca) za samostojno zdravljenje s kapecitabinom in 7,8 meseca (95-% interval zaupanja

7,0–8,3 meseca; $p = 0,0002$) za zdravljenje s shemo XELIRI. To pa je bilo povezano s povečano incidenco gastrointestinalnih toksičnosti in nevtropenije med zdravljenjem s shemo XELIRI v prvi liniji (26 % za XELIRI in 11 % za kapecitabin v prvi liniji).

Shema XELIRI so pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom primerjali s 5-FU + irinotekanom (FOLFIRI) v treh randomiziranih študijah. Shema XELIRI je vključevala zdravljenje s kapecitabinom 1.000 mg/m^2 dvakrat na dan od 1. do 14. dne v tritedenskih ciklih v kombinaciji z irinotekanom 250 mg/m^2 1. dan. V največji študiji (BICC-C) so bolnike naključno izbrali, da so kot odprto zdravljenje prejeli FOLFIRI ($n = 144$), 5-FU v bolusu (mFL) ($n = 145$) ali XELIRI ($n = 141$). Dodatno so jih naključno razporedili v dvojno slepo zdravljenje s celekoksibom ali placebom. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila 7,6 meseca za FOLFIRI, 5,9 meseca za mFL ($p = 0,004$) za primerjavo s FOLFIRI) in 5,8 meseca za XELIRI ($p = 0,015$). Mediana celokupnega preživetja je bila 23,1 meseca za FOLFIRI, 17,6 meseca za mFL ($p = 0,09$) in 18,9 meseca za XELIRI ($p = 0,27$). Bolniki, zdravljeni s XELIRI, so imeli več gastrointestinalnih toksičnosti v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s FOLFIRI (driska 48 % za XELIRI in 14 % za FOLFIRI).

V študiji EORTC so bolnike naključno izbrali, da so kot odprto zdravljenje prejeli FOLFIRI ($n = 41$) ali XELIRI ($n = 44$) in jih dodatno naključno razporedili v dvojno slepo zdravljenje s celekoksibom ali placebom. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupnega preživetja (OS) je bila krajša za XELIRI v primerjavi s FOLFIRI (PFS 5,9 v primerjavi z 9,6 meseca in OS 14,8 v primerjavi z 19,9 meseca). Dodatno so pri bolnikih, ki so prejeli shemo XELIRI, pogosteje poročali o driski (41 % XELIRI, 5,1 % FOLFIRI).

V študiji, ki jo je objavil Škof s sodelavci, so bolnike naključno razporedili v FOLFIRI ali XELIRI. Celokupni odgovor je bil 49 % v skupini s XELIRI in 48 % v skupini s FOLFIRI ($p = 0,76$). Na koncu zdravljenja je bilo 37 % bolnikov v skupini s XELIRI in 26 % bolnikov v skupini s FOLFIRI brez znakov bolezni ($p = 0,56$). Toksičnost je bila med obema zdravljenjema primerljiva z izjemo nevtropenije, o kateri so pri bolnikih zdravljenih s FOLFIRI poročali pogosteje.

Iz rezultatov zgoraj omenjenih treh študij je Monaghan s sodelavci pripravil skupno analizo randomiziranih študij, ki so za zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka primerjale shemi FOLFIRI in XELIRI. Signifikantno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni je bilo povezano s FOLFIRI (razmerje ogroženosti 0,76; 95-% interval zaupanja, 0,62–0,95; $p < 0,01$), kar lahko delno pripišemo slabemu prenašanju sheme XELIRI.

Podatki iz randomizirane klinične študije (Souglakos s sodelavci, 2012), ki je primerjala FOLFIRI + bevacizumab s XELIRI + bevacizumab, niso pokazali significantne razlike med zdravljenjema v preživetju brez napredovanja bolezni ali celokupnem preživetju. Bolnike so naključno izbrali, da so prejeli FOLFIRI in bevacizumab (skupina A, $n = 167$) ali XELIRI in bevacizumab (skupina B, $n = 166$). Pri skupini B so v shemi XELIRI uporabili kapecitabin 1000 mg/m^2 dvakrat na dan 14 dni in irinotekan 250 mg/m^2 1. dan. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila za FOLFIRI-bevacizumab 10,0 in za XELIRI-bevacizumab 8,9 meseca; $p = 0,64$, celokupno preživetje za FOLFIRI-bevacizumab je bilo 25,7 in za XELIRI-bevacizumab 27,5 meseca; $p = 0,55$, odgovor je bil 45,5 % za FOLFIRI-bevacizumab in 39,8 % za XELIRI-bevacizumab; $p = 0,32$. Pri bolnikih, zdravljenih s XELIRI + bevacizumabom, so poročali o significantno večji incidenci driske, febrilne nevtropenije in kožnih reakcij roka-noga kot pri bolnikih, zdravljenih s FOLFIRI + bevacizumabom. Signifikantno več je bilo tudi odlogov zdravljenja, zmanjšanj odmerka in prekinitiv zdravljenja.

Podatki multicentrične, randomizirane, kontrolirane študije faze II (AIO KRK 0604) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 800 mg/m^2 2 tedna, vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom v prvi liniji zdravljenja bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom. naključno so izbrali 120 bolnikov v spremenjeno shemo XELIRI: kapecitabin (800 mg/m^2 dvakrat na dan dva tedna, čemur je sledil 7-dnevni premor), irinotekan (200 mg/m^2 v 30-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumab ($7,5 \text{ mg/kg}$ v 30 do 90-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne). V zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m^2 dvakrat na dan dva tedna, čemur je sledil 7-dnevni premor), oksaliplatinom (130 mg/m^2 v 2-urni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumabom

(7,5 mg/kg v 30 do 90-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) naključno so izbrali 127 bolnikov za zdravljenje s kapecitabinom (1000 mg/m² dvakrat dnevno dva tedna, čemur je sledil enotedenski premor), oksaliplatinom (130 mg/m² v dvurni infuziji prvi dan na vsake 3 tedne) in bevacizumab (7,5 mg/kg kot 30 do 90 minutna infuzija prvi dan na vsake 3 tedne). Odgovori na zdravljenje so po povprečnem trajanju spremljanja študijske populacije 26,2 meseca prikazani v preglednici 9.

Preglednica 8. Glavni rezultati o učinkovitosti za študijo AIO KRK.

	<i>shema XELOX + bevacizumab</i> (ITT: n = 127)	<i>shema XELIRI+ bevacizumab</i> (ITT: n = 120)	<i>razmerje ogroženosti</i> <i>95-% CI</i> <i>p vrednost</i>
Preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih			
<i>ITT</i>	76%	84%	-
<i>95% CI</i>	69 - 84%	77 - 90%	
Mediana preživetja brez napredovanja bolezni			
<i>ITT</i>	10,4 meseca	12,1 meseca	0,93
<i>95% CI</i>	9,0 - 12,0	10,8 - 13,2	0,82 - 1,07 p=0,30
Mediana celokupnega preživetja			
<i>ITT</i>	24,4 meseca	25,5 meseca	0,90
<i>95% CI</i>	19,3 - 30,7	21,0 - 31,0	0,68 - 1,19 p=0,45

ITT = populacija bolnikov, ki so jih nameravali zdraviti (*intent-to-treat population*); CI = interval zaupanja (*confidence interval*)

Kombinirano zdravljenje v drugi liniji metastatskega kolorektalnega raka

Podatki iz multicentrične, randomizirane, kontrolirane klinične študije faze III (NO16967) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom v drugi liniji zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka. V tem preskušanju je bilo 627 bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so prej prejeli zdravljenje z irinotekanom v kombinaciji s fluoropirimidini v prvi liniji zdravljenja, naključno izbranih v zdravljenje po shemi XELOX ali FOLFOX-4. Za režim odmerjanja po shemah XELOX in FOLFOX-4 (brez dodatka placeba ali bevacizumaba) glejte preglednico 6. Zdravljenje po shemi XELOX je bilo ne-inferiorno zdravljenju po shemi FOLFOX-4 glede na preživetje brez napredovanja bolezni v populaciji po protokolu in populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (glejte preglednico 9). Glede na rezultate za celokupno preživetje je zdravljenje po shemi XELOX enakovredno zdravljenju po shemi FOLFOX-4 (glejte preglednico 9). Mediana spremljanja v času primarne analize v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, je bila 2,1 leta; podatki iz analize po dodatnih 6 mesecih spremljanja so prav tako vključeni v preglednico 9.

Preglednica 9. Glavni rezultati o učinkovitosti za analizo ne-inferiornosti v študiji NO16967

OSNOVNA ANALIZA			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Populacija	Mediana časa do dogodka (dnevi)		Razmerje ogroženosti (95 % IZ)
Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezni			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Celokupno preživetje			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
DODATNO ŠESTMESEČNO SPREMLJANJE			
Populacija	Mediana časa do dogodka (dnevi)		Razmerje ogroženosti (95 % IZ)

			% IZ)
Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezni			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Celokupno preživetje			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

PPP = populacija po protokolu (»per-protocol population«*); **ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti (*»intent-to-treat population«*), IZ = interval zaupanja (*»confidence interval«*)

Napredovali rak želodca:

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, kontroliranega kliničnega preskušanja faze III pri bolnikih z napredovalim rakom želodca podpirajo uporabo kapecitabina v prvi liniji zdravljenja napredovalega raka želodca (ML17032). V tem preskušanju so 160 bolnikov naključno izbrali v zdravljenje s kapecitabinom (1000 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, sledil je 7-dnevni premor) in cisplatinom (80 mg/m², v obliki 2-urne infuzije vsake 3 tedne). V zdravljenje s 5-FU (800 mg/m² na dan, v kontinuirani infuziji od 1. do 5. dne vsake 3 tedne) in cisplatinom (80 mg/m², v obliki 2-urne infuzije 1. dan, vsake 3 tedne) pa so skupno naključno izbrali 156 bolnikov. Kapecitabin je bil v kombinaciji s cisplatinom neinferiorne kombinaciji 5-FU in cisplatinu glede na preživetje brez napredovanja bolezni v analizi po protokolu (razmerje ogroženosti 0,81; 95-% interval zaupanja 0,63–1,04). Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila 5,6 meseca (kapecitabin + cisplatin) v primerjavi s 5,0 meseca (5-FU + cisplatin). Razmerje ogroženosti za trajanje preživetja (celokupnega) je bilo podobno razmerju ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti 0,85; 95-% interval zaupanja 0,64–1,13). Mediana trajanja preživetja je bila 10,5 meseca (kapecitabin + cisplatin) v primerjavi z 9,3 meseca (5-FU + cisplatin).

Podatki iz randomizirane, multicentrične študije faze III, ki je primerjala kapecitabin s 5-FU in oksaliplatinom s cisplatinom pri bolnikih z napredovalim rakom želodca, podpirajo uporabo kapecitabina v prvi liniji zdravljenja napredovalega raka želodca (REAL-2). V tem preskušanju so 1002 bolnikov naključno izbrali v eno od naslednjih štirih skupin po 2x2 faktorjem načrtu:

- ECF: epirubicin (50 mg/m² kot bolus 1. dan vsake 3 tedne), cisplatin (60 mg/m² v obliki 2-urne infuzije 1. dan vsake 3 tedne) in 5-FU (200 mg/m² na dan v kontinuirani infuziji skozi centralni venski kateter);
- ECX: epirubicin (50 mg/m² kot bolus 1. dan vsake 3 tedne), cisplatin (60 mg/m² v obliki 2-urne infuzije 1. dan vsake 3 tedne) in kapecitabin (625 mg/m² dvakrat na dan neprekinjeno);
- EOF: epirubicin (50 mg/m² kot bolus 1. dan vsake 3 tedne), oksaliplatin (130 mg/m² v obliki 2-urne infuzije 1. dan vsake 3 tedne) in 5-FU (200 mg/m² na dan v kontinuirani infuziji skozi centralni venski kateter);
- EOX: epirubicin (50 mg/m² kot bolus 1. dan vsake 3 tedne), oksaliplatin (130 mg/m² v obliki 2-urne infuzije 1. dan vsake 3 tedne) in kapecitabin (625 mg/m² dvakrat na dan neprekinjeno).

Analiza primarne učinkovitosti pri populaciji po protokolu je za celokupno preživetje dokazala, da so sheme osnovane na kapecitabinu neinferiorne shemam osnovanim na 5-FU (razmerje ogroženosti 0,86; 95-% interval zaupanja 0,80–0,99), sheme osnovane na oksaliplatinu pa neinferiorne shemam osnovanim na cisplatinu (razmerje ogroženosti 0,92; 95-% interval zaupanja 0,80–1,10). Mediana celokupnega preživetja je bila 10,9 meseca pri shemah osnovanih na kapecitabinu in 9,6 meseca pri shemah, osnovanih na 5-FU. Mediana celokupnega preživetja je bila 10,0 meseca pri shemah osnovanih na cisplatinu in 10,4 meseca pri shemah, osnovanih na oksaliplatinu.

Kapecitabin se za zdravljenje napredovalega raka želodca uporablja tudi v kombinaciji z oksaliplatinom. Študije samostojnega zdravljenja s kapecitabinom kažejo na to, da je kapecitabin učinkovit pri napredovalem raku želodca.

Rak kolona, kolorektalni rak in napredovali rak želodca: meta-analiza

Metaanaliza šestih kliničnih preskušanj (študije SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podpira zamenjavo 5-FU s kapecitabinoma pri zdravljenju raka prebavil, samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili. Združena analiza je zajela 3097 bolnikov, katerih zdravljenje je vključevalo kapecitabin, in 3074 bolnikov, katerih zdravljenje je vključevalo 5-FU. Mediana celokupnega preživetja je bila pri bolnikih, katerih zdravljenje je vključevalo kapecitabin, 703 dni (95-% interval zaupanja; 671; 745); pri bolnikih, katerih zdravljenje je vključevalo 5-FU, pa 683 dni (95-% interval zaupanja; 646; 715). Razmerje ogroženosti za celokupno preživetje je bilo 0,94 (95-% interval zaupanja; 0,89; 1,00, $p = 0,0489$), kar kaže, da je zdravljenje, ki vključuje kapecitabin, neinferiorno zdravljenju, ki vključuje 5-FU.

Rak dojk:

Kombinirano zdravljenje s kapecitabinom in docetakselom pri lokalno napredovalem ali metastatskem raku dojke

Podatki kontroliranega, randomiziranega, multicentričnega kliničnega preskušanja faze III podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje lokalne napredovale ali metastatske oblike raka dojke po neuspeli citotoksični antraciklinski kemoterapiji. V tem preskušanju je bilo na zdravljenje s kapecitabinom in docetakselom naključno izbranih 255 bolnikov (kapecitabin 1250 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, sledil je enotedenski premor, in docetaksel 75 mg/m² v obliki enourne intravenske infuzije vsake 3 tedne). Na zdravljenje samo z docetakselom je bilo naključno izbranih 256 bolnikov (100 mg/m² v obliki enourne intravenske infuzije vsake 3 tedne). Daljše preživetje je bilo v skupini bolnikov, ki je prejela kombinirano zdravljenje s kapecitabinom in docetakselom ($p = 0,0126$). Mediana preživetja v skupini, ki je prejela kapecitabin in docetaksel, je bila 442 dni, v skupini, ki je jemala le docetaksel, pa 352 dni. Celokupni objektivni odziv celotne vključene populacije je bil po oceni raziskovalca 41,6 % v skupini, ki je jemala kapecitabin in docetaksel, ter 29,7 % v skupini, ki je prejela le docetaksel ($p = 0,0058$). Čas do napredovanja bolezni je bil v skupini, ki je prejela kapecitabin in docetaksel, daljši ($p < 0,0001$). Mediana časa do napredovanja bolezni v skupini, ki je jemala kapecitabin in docetaksel, je bila 186 dni, v skupini, ki je prejela le docetaksel, pa 128 dni.

Samostojno zdravljenje s kapecitabinom po neuspešnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala taksane in antracikline ter zdravljenje bolnikov, za katere antraciklini niso indicirani
Podatki dveh multicentričnih kliničnih preskušanj faze II podpirajo samostojno uporabo kapecitabina za zdravljenje bolnikov po neuspelem zdravljenju s taksani in neuspelem zdravljenju z antraciklinsko kemoterapijo ter pri bolnikih, kjer antraciklini niso indicirani. V preskušanjih je bilo 236 bolnikov zdravljenih s kapecitabinom (odmerek 1250 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, sledi en teden premora). Celotni objektivni odziv po oceni raziskovalca je bil v prvem preskušanju 20 %, v drugem pa 25 %. Mediana časa do napredovanja bolezni je bila v prvem preskušanju 93, v drugem pa 98 dni. Mediana preživetja je bila 384 in 373 dni.

Vse indikacije:

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki od več kot 4700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom samim ali v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah (rak kolona, kolorektalni rak, rak želodca in rak dojke) je pokazala, da so imeli bolniki, pri katerih se je razvil sindrom roka-noga, daljše celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, ki niso imeli tega sindroma; mediana celokupnega preživetja je bila 1100 dni (95-% interval zaupanja; 1007; 1200) v primerjavi s 691 dnevi (95-% interval zaupanja 638; 754) z razmerjem ogroženosti 0,61 (95-% interval zaupanja; 0,56; 0,66).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko kapecitabina so ocenjevali v odmerkih od 502 do 3514 mg/m² na dan. Parametri kapecitabina, 5'-deoksi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) in 5'-deoksi-5-fluorouridina (5'-DFUR), ki so jih

izmerili prvi in štirinajsti dan, so bili podobni. AUC 5-FU je bila štirinajstega dne višja od 30 do 35 %. Če zmanjšamo odmerek kapecitabina, se sistemska izpostavljenost 5-FU zaradi nelinearne farmakokinetike aktivnega presnovka zmanjša bolj kot sorazmerno z odmerkom.

Absorpcija

Po peroralnem zaužitju se kapecitabin absorbira hitro in v velikem obsegu, nato pa se v velikem obsegu pretvori v presnovka 5'-DFCR in 5'-DFUR. Jemanje s hrano zmanjša hitrost absorpcije kapecitabina, kar pa ima le neznamenit vpliv na AUC 5'-DFUR in na AUC presnovka 5-FU. Pri odmerku 1250 mg/m² ob jemanju po obroku so bile na 14. dan največje plazemske koncentracije (C_{max} v µg/ml) za kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU in FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 in 5,46. Časi do dosega največje plazemske koncentracije (t_{max} v urah) so bili 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 in 3,34. Vrednosti AUC_{0-∞} v µg • h/ml so znašale 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 in 36,3.

Porazdelitev

Študije *in vitro* na človeški plazmi so pokazale, da se na beljakovine (v glavnem na albumin) veže 54 % kapecitabina, 10 % 5'-DFCR, 62 % 5'-DFUR in 10 % 5-FU.

Biotransformacija

Kapecitabin se najprej presnovi z jetrno karboksilesterazo v 5'-DFCR, ta pa se prek citidin deaminaze, ki se v glavnem nahaja v jetrih in tumorskih tkivih, naprej pretvori v 5'-DFUR. Nadaljnja katalitska aktivacija 5'-DFUR poteka s timidin fosforilazo (*ThyPase*). Encime, ki so vpleteni v katalitsko aktivacijo, najdemo v tumorskih tkivih, v majhnih koncentracijah pa tudi v zdravih tkivih. Postopna encimska biotransformacija kapecitabina v 5-FU daje večje koncentracije v tumorskih tkivih. Pri kolorektalnih tumorjih je nastajanje 5-FU močno lokalizirano v tumorskih stromalnih celicah. Po peroralni uporabi kapecitabina je pri bolnikih s kolorektalnim rakom razmerje koncentracij 5-FU v kolorektalnih tumorjih znašalo v primerjavi s sosednjimi tkivi 3,2 (območje od 0,9 do 8,0). Razmerje koncentracij 5-FU v tumorjih v primerjavi s plazmo je bilo 21,4 (območje od 3,9 do 59,9, n = 8), razmerje med zdravimi tkivi in plazmo pa 8,9 (območje od 3,0 do 25,8, n = 8). Aktivnost timidin fosforilaze je štirikrat večja v primarnih kolorektalnih tumorjih kot v sosednjih zdravih tkivih. Imunohistokemične študije kažejo, da se timidin fosforilaza večinoma nahaja v tumorskih stromalnih celicah.

5-FU se nadalje presnovi z encimom dihidropirimidin dehidrogenazo (DPD) v precej manj toksični dihidro-5-fluorouracil (FUH₂). Dihidropirimidinaza cepi pirimidinski obroč, pri čemer nastane 5-fluoro-ureidopropionska kislina (FUPA). Na koncu beta-ureido-propionaza cepi FUPA v alfa-fluorobeta-alanin (FBAL), ki se izloči z urinom. Aktivnost dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) določa hitrost procesa. Pomanjkanje DPD lahko vodi do povečane toksičnosti kapecitabina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Izločanje

Razpolovne dobe izločanja (t_{1/2} v urah) kapecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU in FBAL so bile 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 in 3,23. Kapecitabin in njegovi presnovki se izločajo pretežno z urinom. Kar 95,5 % zaužitega odmerka kapecitabina se izloči z urinom, z blatom pa le 2,6 % odmerka. Glavni presnovek, ki se izloča z urinom, je FBAL, katerega delež je 57 % zaužitega odmerka. Približno 3 % kapecitabina se izloči v nespremenjeni obliki.

Kombinirano zdravljenje

Študije faze I, ki so ocenjevale učinek kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela ali paklitaksela in obratno, niso pokazale vplivov kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela ali paklitaksela (C_{max} in AUC). Prav tako niso pokazale vplivov docetaksela ali paklitaksela na farmakokinetiko 5'-DFUR.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Populacijsko farmakokinetično analizo so opravili po zdravljenju 505 bolnikov s kolorektalnim rakom, ki so prejeli 1250 mg/m² kapecitabina dvakrat na dan. Spol, prisotnost ali odsotnost zasevkov v jetrih v izhodišču, status telesne zmogljivosti po Karnofskem, celokupni bilirubin,

serumski albumin, AST in ALT niso statistično značilno vplivali na farmakokinetiko 5'-DFUR, 5-FU in FBAL.

Bolniki z okvaro jeter zaradi zasevkov v jetrih: glede na farmakokinetično študijo pri bolnikih z rakom, ki imajo blago ali zmerno okvaro jeter zaradi zasevkov v jetrih, je biološka uporabnost kapecitabina in izpostavljenost 5-FU lahko povečana v primerjavi z bolniki brez okvare. Za bolnike s hudo okvaro jeter farmakokinetičnih podatkov ni.

Bolniki z okvaro ledvic: glede na farmakokinetično študijo pri bolnikih, ki imajo blago do hudo okvaro ledvic, ni dokazov za vpliv kreatininskega očistka na farmakokinetiko zdravila in 5-FU. Kreatininski očistek je vplival na sistemsko izpostavljenost 5'-DFUR (35 % povečanje AUC, kreatininski očistek zmanjšan za 50 %) in FBAL (114 % povečanje AUC in padec kreatinskega očistka za 50 %). FBAL je presnovek brez antiproliferativnega učinka.

Starejši bolniki: na osnovi podatkov populacijske farmakokinetične študije, ki je zajela bolnike z velikim razponom v letih (od 27 do 86 let) in 234 bolnikov (46 %), starih 65 let ali starejših, so ugotovili, da starost ne vpliva na farmakokinetiko 5'-DFUR in 5-FU. AUC za FBAL je z leti naraščala (20 % povečanje v letih daje 15 % povečanje AUC za FBAL). Razlog za povečanje je verjetno sprememba delovanja ledvic.

Etnični dejavniki: po peroralnem dajanju 825 mg/m² kapecitabina dvakrat na dan 14 dni so japonski bolniki (n = 18) imeli približno 36 % nižjo C_{max} in 24 % nižjo AUC kapecitabina kakor kavkaški bolniki (n = 22). Japonski bolniki so imeli v primerjavi s kavkaškimi bolniki prav tako približno 25 % nižjo C_{max} in 34 % nižjo AUC za FBAL. Klinični pomen teh razlik ni poznan. Značilnih razlik v izpostavljenosti drugim presnovkom (5'-DFUR, 5'-DFUR in 5-FU) ni bilo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih je dnevno jemanje kapecitabina pri opicah *cynomolgus* in miših povzročilo toksične učinke na gastrointestinalni, limfni in krvni sistem, ki so sicer tipični za fluoropirimidine. Toksičnost je bila reverzibilna. Opazili so tudi toksični učinek kapecitabina na kožo, znan kot degenerativne/regresivne spremembe. Kapecitabin ni toksično učinkoval na jetra in centralni živčni sistem. Toksično delovanje na srce in ožilje (podaljšanje intervalov PR in QT) so opazili pri opicah *cynomolgus* po intravenskem dajanju (100 mg/kg), po večkratnem peroralnem dajanju (1379 mg/m² na dan) pa ne.

Dvoletna študija pri miših ni pokazala kancerogenega delovanja kapecitabina.

Med standardnimi študijami plodnosti so pri mišjih samicah, ki so prejemale kapecitabin, opazili okvaro plodnosti, ki je po prenehanju jemanja izginila. Med 13-tedensko študijo so se pri mišjih samcih pojavile atrofične in degenerativne spremembe na reproduktivnih organih, ki so po prenehanju jemanja kapecitabina izginile (glejte poglavje 4.6).

V študijah o embriotoksičnosti in teratogenosti pri miših so opazili od odmerka odvisno povečanje odmrtja ploda in teratogenost. Pri večjih odmerkih so opice splavile, zasledili so tudi pogin zarodka. Dokazov o teratogenosti ni bilo.

Kapecitabin *in vitro* pri bakterijah (Amesov test) ali celicah sesalcev (*kitajski hrček V79/HPRT*, metoda genske mutacije) ni bil mutagen. Podobno kakor drugi nukleozidni analogi, kot je 5-FU, je bil kapecitabin v človeških limfocitih klastogen (*in vitro*), mikronukleosni test (*in vivo*) v celicah kostnega mozga miši pa je imel pozitivno tendenco.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat,
mikrokristalna celuloza,
premrežen natrijev karmelozat,
hipromeloza,
magnezijev stearat.

Filmska obloga:

hipromeloza,
smukec,
titanov dioksid (E171),
rdeči železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Kapecitabin Sandoz je pakirano v pretisne omote iz PVC/PVDC-Al ali Al-Al folije, pakirane v kartonske škatle po 28, 30, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 110, 112, 120 in 180 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/00827/001-052

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 1. 7. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 8. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 8. 2019